

Ana Cristina da Mota Magalhães Mendes
Infeções oportunistas em doentes com
neoplasias malignas sólidas

Opportunistic infections in malignant
solid tumors

março, 2019

Ana Cristina da Mota Magalhães Mendes
Infeções oportunistas em doentes
com neoplasias malignas sólidas

Opportunistic infections in malignant
solid tumours

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infeciosas

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Dr André Filipe dos Santos Silva

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica

março, 2019

FMUP

Eu, Ana Cristina da Silva Magalhães Mendes, abaixo assinado, nº mecanográfico 461303291, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 11/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Cristina da Silva Magalhães Mendes

NOME

Ana Cristina da Mota Magalhães Mendes

NÚMERO DE ESTUDANTE

201303291

E-MAIL

anacmmendes@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Doenças Infeciosas

TÍTULO MONOGRAFIA

Infeções oportunistas em doentes com neoplasias sólidas

ORIENTADOR

Doutor André Filipe dos Santos Silva

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação: Ana Cristina da Mota Magalhães Mendes

Ao meu pai

Infeções oportunistas em doentes com neoplasias malignas
sólidas
Opportunistic infections in malignant solid tumors

Autores:

A.C.Mendes – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Porto, Portugal

A. S. Silva, M.D.- Especialista em Doenças Infecciosas; Unidade de Doenças Infecciosas e GCL-PPCIRA, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa; Centro de Referência Regional para a Tuberculose Multirresistente, CDP de Vila Nova de Gaia
Programa Nacional para a Tuberculose, Direção-Geral da Saúde

Correspondência:

Ana Cristina Mendes - Rua Henrique de Medina, 115 4ºesquerdo; Porto, Portugal

+351 919077144 - anacmmendes@gmail.com

Resumo

O aumento na incidência de neoplasias malignas sólidas, e dos procedimentos invasivos e quimioterapia associados, resulta num maior risco de infecções oportunistas.

A disrupção de barreiras anatómicas resultante de cirurgias, de destruição tecidual pelo crescimento tumoral e radioterapia, e de mucosite secundária a quimioterapia, associa-se a infecção bacteriana piogénica, frequentemente por agentes multirresistentes. A neutropenia, rara nos tumores sólidos, se profunda ou prolongada, aumenta consideravelmente o risco de bacteremia ou fungemia.

A melhoria do tratamento das infecções mais comuns abriu terreno para agentes oportunistas mais raros surgirem. A relação entre a tuberculose e alguns tipos de cancro foi recentemente traçada, mas as micobactérias atípicas são cada vez mais isoladas nestes doentes. Espécies raras e multirresistentes de fungos filamentosos e de *Nocardia* são cada vez mais frequentes, particularmente em doentes com disfunção celular T e neutropenia prolongada. As infecções por vírus Herpes acarretam elevada morbidade. Os vírus da hepatite B e C têm um papel fundamental na oncogénese e em agudizações graves em doentes com infecção crónica submetidos a quimioterapia.

O reconhecimento dos principais agentes oportunistas, em função das características específicas do doente e da sua condição, é de extrema importância para uma adequada investigação microbiológica e terapêutica mais eficaz.

Abstract

The rising incidence in malignant solid tumors, and of the associated invasive procedures and chemotherapy, results in a higher risk of opportunistic infections.

The disruption in anatomic barriers resulting from surgeries, from tissue destruction due to tumor growth and radiotherapy, as well as from mucositis secondary to chemotherapy, is associated with pyogenic bacterial infection, often caused by multidrug-resistant organisms. Neutropenia, rarer in solid tumors, if profound or prolonged, considerably heightens the risk of bacteremia or fungemia.

Improvement in the care of most common infections has left a path to rarer opportunistic agents. The relationship between tuberculosis and some types of cancer was recently outlined, but atypical mycobacteria have been isolated more often in these patients. Rare and multidrug-resistant species of molds and *Nocardia* have been more frequent, particularly in patients with T cell dysfunction and prolonged neutropenia. Infection with Herpes viruses carry a considerable morbidity. Hepatitis B and C viruses have a fundamental role in oncogenesis, and in severe flares in patients with chronic infection undergoing chemotherapy.

Recognizing the main opportunistic agents according a patient's specific features and condition is of extreme importance leading to an adequate microbiological investigation and a more effective antimicrobial therapy.

Introdução

Com o envelhecimento da população nos países desenvolvidos, tem-se verificado um aumento da incidência de neoplasias malignas sólidas. Estas têm localização mais comum na mama, pulmões e brônquios, cólon e reto, e aparelho génito-urinário ^{(1) (2)}, e, embora sendo mais frequentes que as hematológicas, são menos estudadas quanto ao risco e perfil de infecção associados.

Devido ao estado catabólico, à necessidade frequente de intervenções cirúrgicas invasivas, de irradiação corporal, e de quimioterapia altamente imunossupressora e debilitante, os doentes com cancro têm um risco consideravelmente aumentado de infecção e de morbimortalidade associada. ⁽³⁾

Esse estado de imunossupressão multifactorial apresentado pelos doentes em fase avançada torna difícil distinguir o quadro de infeção de outro diagnóstico diferencial. Nos doentes oncológicos a febre não é um sinal específico: por exemplo, na patologia intestinal, a doença inflamatória crónica e o cancro colorretal promovem um estado inflamatório permanente. ⁽⁴⁾

O padrão epidemiológico das principais infecções bacterianas tem-se alterado nos últimos anos. Microrganismos resistentes, como o *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (MRSA), a *Pseudomonas aeruginosa* e as enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro alargado estão a ganhar terreno. Em doentes neutropénicos, são frequentes as infecções graves causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes. ⁽⁵⁾ O uso frequente de cateteres centrais e de profilaxia antibiótica com quinolonas expõe ainda os doentes a risco aumentado de bacteremia por microrganismos Gram-positivo menos usuais, como espécies de estafilococos coagulase-negativo e de *Corynebacterium* ^(3, 6).

No entanto, além destas infecções mais comuns, a neutropenia secundária à quimioterapia agressiva, a disrupção de barreiras anatómicas provocada por agentes citotóxicos e procedimentos invasivos como cirurgias, a disfunção celular e humoral secundária a agentes imunoterápicos específicos, e alguns fatores intrínsecos, como o estado nutricional, contribuem para um maior risco de infecção oportunista ^(3, 7).

Pode definir-se infeção oportunista como aquela causada por um microrganismo com reduzida capacidade patogénica na ausência de fatores de risco específicos relacionados, sobretudo, com a resposta imunitária do hospedeiro. As infeções provocadas por alguns agentes oportunistas podem ser devastadoras e de tratamento complexo e difícil, havendo geralmente menos evidência científica para a sua gestão.

Esta revisão da literatura propõe-se a descrever as principais infecções nos doentes com neoplasias malignas sólidas, focando-se primordialmente nos agentes oportunistas, e revendo os principais mecanismos fisiopatológicos que contribuem para maior risco de infecção no doente oncológico.

Métodos

Em Agosto de 2018, foi realizada a pesquisa inicial de artigos científicos na base de dados PubMed, NCBI, sendo empregues as palavras-chave “solid tumor”, “neutropenia”, “opportunistic infections” e “infections in cancer”, adicionando outros filtros como a linguagem, sendo esta em Inglês ou Português e artigos a partir de 1990, com acesso livre ao texto integral. Em Janeiro de 2019, vários aspectos foram aprofundados, alargando a pesquisa a artigos de interesse citados nos que haviam sido consultados inicialmente. Após leitura integral dos artigos, e sendo excluídos aqueles que não abordavam primariamente a temática da infecção em doentes com cancro, foram seleccionados 87 artigos. Destes, 41 foram excluídos por não apresentarem conteúdo considerado relevante. Em Março de 2019 foram adicionados artigos com as palavras-chave “Nocardia”, “*Mycobacterium non-tuberculosis*” e “solid tumor”. A **Figura 1** esquematiza o processo de selecção das referências, que foram geridas utilizando o programa informático EndNote® X8.

Mecanismos fisiopatológicos e principais factores de risco para infecção oportunista (Tabela 1)

Disrupção de barreiras anatómicas e obstrução das principais vias fisiológicas

A disrupção de barreiras anatómicas pode ser química, mais frequente em doentes sob terapêutica citotóxica, ou mecânica, por progressão do tumor com erosão e criação de fístula. Exemplo deste último são as fístulas bronco-pleurais, traqueo-esofágicas, vesico-vaginais e reto-vaginais. ⁽²⁾

Em doentes com neoplasia sólida, a obstrução é frequente, criando um ambiente propício a infeções. Os carcinomas brônquicos podem impedir a passagem do ar e a adequada drenagem de secreções, o que leva a pneumonia pós-obstrutiva, habitualmente causada pelo pneumococo e por estreptococos do grupo *viridans* e outros cocos anaeróbios. Esta síndrome começa com acumulação de muco nos alvéolos, dor pleurítica, febre e tosse produtiva, sendo que com o agravamento do quadro pode ocorrer perda de peso, hemoptise e dispneia. ^(2, 8) Em cerca de metade dos casos, esta patologia pode ser a manifestação inicial da neoplasia, mas a maioria dos casos documentados surgem já em estado avançado da doença. ^(8, 9)

Nos tumores que causam obstrução do trato biliar pode ocorrer colangite, e a obstrução uretral leva a hidronefrose e infeção do trato urinário complicada, ambas frequentemente provocadas por organismos da flora intestinal, como os bacilos Gram-negativo e bactérias anaeróbias estritas. ⁽²⁾ A obstrução intestinal pode causar perfuração da víscera e peritonite, sendo estas infeções normalmente polimicrobianas, com isolamento frequente de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, e *Enterococcus*. ^(10, 11)

O uso de cateteres, a realização de gastrotomia, radioterapia e outros procedimentos médicos podem também danificar a mucosa. Os organismos mais comuns nestas infeções são os da flora microbiana da orofaringe e da pele, como os estreptococos ou

os estafilococos. Cada vez mais frequente, o *Corynebacterium jeikeium*, tipicamente multirresistente, coloniza a pele perianal, inguinal e axilar, podendo causar bacteremia associada a catéter. ⁽⁶⁾ *Rothia dentocariosa* e *R. mucilaginosa*, espécies de *Capnocytophaga*, *Leptotrichia*, e *Eikenella corrodens* consistem em bactérias da flora comensal da cavidade oral que causam bacteremia em doentes com mucosite ou ulceração oral. ⁽⁶⁾

Neutropenia

A neutropenia, definida por uma contagem absoluta inferior a 500 neutrófilos/ mm³, quando ocorre, é sobretudo induzida pela quimioterapia agressiva ou pela radioterapia de alta intensidade ^(2, 3, 12). Uma vez que esta só raramente dura longos períodos (mais de sete dias), os doentes com tumores sólidos que recebem quimioterapia convencional são considerados pacientes de baixo risco. ⁽¹³⁾ Nestas situações, prioriza-se o tratamento em ambulatório, reduzindo a exposição a infeções nosocomiais, ⁽²⁾ mas até 30% dos doentes podem ter pneumonia grave associada. ⁽¹¹⁾

Os agente mais frequentemente responsáveis por neutropenia febril em doentes com neoplasia sólidas são as *Enterobacteriaceae* e a *P. aeruginosa*, sendo que esta condição pode causar atraso no tratamento. ⁽⁵⁾ A pressão antibiótica progressiva pode seleccionar microrganismos mais resistentes, incluindo espécies de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Pseudomonas* e *Stenotrophomonas maltophilia*. ⁽¹⁴⁾

Em doentes com longos períodos de neutropenia associada a perda da barreira epitelial da porção ascendente do cólon secundárias a tratamento citotóxico, particularmente inibidores mitóticos como o taxanos, pode ocorrer enterocolite neutropénica (tiflíte). ^(3, 11) sendo que estes doentes estão em elevado risco de colonização fúngica e infecção invasiva, particularmente por espécies de *Aspergillus*, de zigomicetos e de *Fusarium*.

A profilaxia com levofloxacina em doentes seleccionados pode reduzir o risco de infeção. ^(15, 16) O uso de G-CSF também pode estar recomendado em caso de sépsis, pneumonia ou episódios recorrentes de neutropenia febril. ⁽¹⁶⁾

Imunossupressão

A quimioterapia com agentes alquilantes, inibidores mitóticos e inibidores da topoisomerase, têm potencial de causar imunodepressão profunda, uma vez que destroem células autólogas, como linfócitos T e neutrófilos. A radioterapia agressiva e a frequente utilização de corticoesteroides em alta dose também se encontram envolvidos neste processo, podendo causar defeitos na síntese e distribuição de algumas linhagens celulares, aumentando assim o risco de infecção por *Pneumocystis jiroveci*, *Nocardia*, micobactérias e outros agentes oportunistas. ⁽³⁾

A doença gastrointestinal por vírus citomegálico é rara em doentes com cancro mas tem alta taxa de mortalidade, ocorrendo maioritariamente neste contexto. ⁽¹⁷⁾ Por sua vez, a colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile* é também prevalente em doentes a fazer tratamento com agentes alquilantes como a cisplatina, mesmo na ausência de terapêutica antibiótica. Os sintomas consistem em febre alta, diarreia

sanguinolenta e dor abdominal.⁽¹⁸⁾ Apesar de menos comuns, as infecções por serótipos não-tifóide de salmonela, como a *Salmonella* Typhimurium, S. Dublin e S. Enteritidis têm um pior prognóstico em doentes imunodeprimidos.⁽⁶⁾

As infecções piogénicas polimicrobianas podem ser responsáveis por até 15% das infecções em doentes imunocomprometidos. Bacteremia, pneumonia, infeção perianal, enterocolite neutropénica e infeção do trato urinário são as mais comuns. Os microrganismos mais frequentemente isolados são streptococos, enterococos, estafilococos coagulase-negativos e *Staphylococcus aureus*, e bacilos Gram-negativo como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, espécies de *Enterobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*.⁽¹¹⁾

Intervenção cirúrgica

Ao contrário das neoplasias hematológicas, estes doentes normalmente são submetidos a cirurgia, estando mais predispostos a infeções relacionadas.⁽¹⁹⁻²²⁾ A infeção a complicar o pós-operatório de ressecção tumoral pode ocorrer, especialmente em doentes neutropénicos.⁽²³⁾ Indivíduos que se submetem a ressecções extensas de tumor, em particular em cancro gastrointestinal e pulmonar, têm maior risco de infeção nosocomial pós-operatória.⁽¹³⁾ Os microrganismos mais frequentes são o MRSA e bacilos Gram-negativo.⁽¹⁹⁾ O risco aumentado está particularmente associado a idade avançada, albumina sérica baixa, infeção prévia ou tabagismo, não estando prevista profilaxia antibiótica por rotina.⁽²⁴⁾

Nos doentes neoplásicos é muito comum a perda de via oral, levando à realização de gastrostomia endoscópica percutânea para alimentação do doente. No caso de cirurgia da mama,^(25, 26) esta infeção também pode resultar de uma complicação aguda de radioterapia intra operatória, ou do linfedema associado a esta neoplasia e ao respetivo tratamento.⁽²⁷⁾

Nas neoplasias hepatobiliares, o incremento de procedimentos como cateterização da artéria hepática por embolização, colocação de prótese ou intervenções endoscópicas, aumentou as complicações infecciosas como a colangite, colecistite,⁽²⁸⁾ abscessos biliares, subfrénicos e hepáticos. Estes processos normalmente são polimicrobianas, com predomínio de bacilos entéricos Gram-negativo, espécies de *Enterococcus* (incluindo resistentes à vancomicina), e de *Candida*.⁽¹¹⁾

Principais infeções oportunistas por aparelhos e sistemas (Tabela 2)

Sistema Nervoso Central (SNC)

Os doentes imunocomprometidos por cancro têm mais frequentemente encefalite, meningite e abscessos cerebrais, geralmente por microrganismos comensais da orofaringe,⁽¹⁴⁾ e maior risco de bacteremia aquando infeção do SNC.⁽⁶⁾ Estas infeções podem ter causa cirúrgica ou não-cirúrgica.⁽³⁾

Os procedimentos cirúrgicos, como a colocação de derivação para drenagem de hidrocefalia, para administração de medicamentos, ou para diminuir a pressão intracraniana frequentemente se complicam por infeções por estafilococos coagulase-

negativo, *S. aureus*, e *Cutibacterium acnes* são os microrganismos que infetam maioritariamente aparelhos intraventriculares.⁽³⁾ Se o ponto de partida for na extremidade proximal da derivação, a infeção cursa com cefaleias, alteração do estado de consciência e meningismo. Na extremidade distal, que se encontra na pleura ou na cavidade peritoneal, pode causar peritonite ou pleurisia.⁽²⁾

As causas não-cirúrgicas estão relacionadas com administração de elevadas doses de corticosteroides e de radioterapia, que causam linfopenia e défice celular importante, tornando os doentes suscetíveis a infeções oportunistas por *Listeria monocytogenes*, criptococcose meníngea, reactivação de toxoplasmose cerebral, e nocardiose ou aspergilose.^(6, 29)

Das causas víricas, salienta-se a infeção desmielinizante causada pelo poliomavírus JC, a leucoencefalopatia multifocal progressiva,⁽⁶⁾ e a elevada incidência de encefalite por vírus *Herpes simplex* e adenovírus.⁽³⁾

Pulmão e vias respiratórias

Ao longo dos anos foi-se alinhavando uma associação entre pneumonia e neoplasia do pulmão e brônquica, seja primária ou metastática.^(8, 30) Danos nos mecanismos de defesa local ou sistémica tornam as vias aéreas mais vulneráveis a microrganismos inalados. Deste modo, este tipo de infeções é muito frequente,⁽⁶⁾ podendo os doentes não apresentar sintomas comuns de infeção como tosse e expectoração, ou mesmo consolidação pulmonar.⁽⁶⁾

A pneumonia de aspiração é particularmente comum em doentes com tumores do SNC, por perda do reflexo glótico e, em consequência, aspiram secreções, alimentos ou líquidos, causando infeção. Além disso, a radioterapia tem um efeito nefasto na mucosa ciliar que pode aumentar a prevalência desta infeção.^(2, 14)

Os agentes mais comuns de pneumonia nestes doentes ainda são o *S. pneumoniae*, o *H. influenzae*, e a *Moraxella catarrhalis* em indivíduos relativamente estáveis mas, em doentes com neutropenia, a *P. aeruginosa* e as *Enterobacteriaceae* lideram.⁽³⁾

Em doentes com imunidade celular diminuída, as infeções víricas por vírus *Herpes simplex*, varicela, ou vírus citomegálico são causa importante de pneumonite potencialmente grave. De salientar que, neste contexto, também a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* pode ocorrer em doentes com cancro em quimioterapia. Em doentes com imunidade humoral diminuída, os microrganismos mais patogénicos são encapsulados.⁽¹⁴⁾

A pneumonia disseminada por adenovírus, com necrose hepática fatal também foi descrita em alguns destes doentes.^(6, 31) Os doentes neutropénicos podem desenvolver pneumonia fatal por vírus sincicial respiratório.⁽⁶⁾

Algumas infeções oportunistas, nomeadamente fúngicas (histoplasmose, coccidioidomicose, criptococcose), por micobactérias, ou por parasitas (*Dirofilaria immitis*, *Paragonimus westermani*) que podem mimetizar o processo neoplásico.⁽¹⁴⁾

Aparelho génito-urinário

As infeções do trato genito-urinário normalmente ocorrem em doentes com neoplasia retroperitoneal, pélvica ou do SNC, visto que esta neoplasia causa alterações da micção.⁽²⁾

Nas neoplasias pélvicas ou retroperitoneais avançadas, pode ocorrer obstrução uretral, geralmente unilateral, seja por compressão extrínseca ou invasão direta. Deste modo cria-se um ambiente propício à proliferação de microrganismos que desenvolvem infeção do trato urinário complicada e, possivelmente, urosépsis.⁽²⁾ Estas infeções são frequentemente polimicrobianas, recorrentes e difíceis de tratar.⁽¹¹⁾

Infeções da corrente sanguínea

Os doentes neutropénicos têm maior risco de bacteremia e de sépsis.^(3, 16, 32) Em doentes com neoplasias sólidas, com idade avançada, terapia com corticoesteroides e choque à apresentação, a mortalidade é elevada.⁽¹⁶⁾ Nos doentes não neutropénicos, geralmente, a porta de entrada de infeção é por uma úlcera na pele ou na mucosa, no entanto fontes endógenas como colonização de cateteres também são frequentes.⁽¹⁶⁾

A bacteremia associada a cateteres venosos centrais e outros acessos vasculares é uma das infeções mais comuns em doentes com tumores sólidos.⁽²⁾ Estes cateteres têm o propósito de fornecer medicação, ciclos de tratamento, antibióticos e nutrição parentérica.⁽³³⁾ A sua utilização tem vindo a aumentar, especialmente em crianças, sendo que a bacteremia começa a liderar como infeção nosocomial.⁽¹⁶⁾ Em termos de cuidados destes equipamentos, não está recomendado a sua troca frequente nem antibióticos tópicos, no entanto pode-se envolver com uma combinação de antibiótico e heparina em doentes selecionados.^(16, 34)

Nos anos 90, as bactérias Gram-positivo eram as mais prevalentes. Durante este período, devido ao uso de antibióticos particularmente dirigido a estes agentes, emergiram os bacilos Gram-negativo. Atualmente, devido ao uso excessivo de profilaxia com quinolonas, as bactérias Gram-positivo reemergiram, particularmente os estreptococos do grupo *viridans* e os estafilococos coagulase-negativo.^(16, 35) tal como explodiram as infeções por bacilos Gram-negativo multirresistentes, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Pseudomonas aeruginosa*. Uma minoria das bacteremias é fúngica, embora com elevada letalidade, sendo mais frequentemente por espécies de *Candida não-albicans*.⁽²⁾

De salientar que a necessidade crescente da utilização de carbapenemos para tratar infeções por enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro alargado, aumenta a taxa de microrganismos multi-resistentes a esta classe de fármacos, incluindo *Clostridium difficile*.^(16, 33, 36)

Microrganismos oportunistas de interesse particular (Tabela 3)

Tuberculose e micobactérias atípicas

A maior incidência de tuberculose, comorbilidade frequente em neoplasias sólidas, observa-se no cancro do pulmão, existindo risco aumentado também nos doentes com cancro de cabeça e pescoço, pancreático, gástrico, carcinoma hepatocelular e mama.^(6, 37) Cirurgia, quimioterapia e tratamentos imunossupressores aumentam o risco de infeção e de reativação.⁽⁶⁾ Por este motivo, discute-se se será indicado fazer rastreio universal antes de iniciar terapêutica anti-tumoral.

A incidência de infeção por micobactérias atípicas está a aumentar. Estas causam doença pulmonar e extra-pulmonar, tendo frequentemente apresentação atípica e com diagnóstico realizado tardiamente. Estes microrganismos são adquiridos no meio ambiente, especialmente em fontes de água potável. Os microrganismos do complexo *Mycobacterium avium* são os mais frequentes, seguidos pelo *M.kansasii*, que pode causar infeção disseminada indistinguível de *M. tuberculosis*. As infeções por micobactérias de crescimento rápido, como o *M. abscessus*, o *M. fortuitum*, e o *M. chelonae* são mais raras.⁽¹⁴⁾

Ao contrário da tuberculose, esta infeção não fica latente, surgindo no contexto de exposição durante terapêutica com imunossupressores que interfiram com a função linfocitária ou o eixo do TNF-alfa, do interferão-gama e da IL-12, que estão relacionadas com a própria imunidade à micobactéria. Fármacos anti-inflamatórios como o metotrexato também aumentam risco infeccioso.⁽³⁸⁾

De ressaltar que estas micobactérias também são usadas, após manipulação, para tratamento de tumores sólidos como *M.bovis* atenuado (BCG) no cancro da bexiga, estando bem descrito o risco de invasão neste contexto, disseminação, e doença sistémica potencialmente grave.

Algumas espécies como *Mycobacterium smegmatis*, *M.indicus pranii*, *M.obuense*, e *M. vaccae* estão a ser estudadas para o tratamento de melanoma, leucemia, cancro do colon e do pulmão.⁽³⁹⁾

Nocardia

As espécies de *Nocardia* consistem numa classe de bactérias Gram-positivo oportunistas, filamentosas e aeróbias, que causam infeção primária, maioritariamente, a partir da sua inalação para os pulmões. Mais de 60% dos casos ocorre em doentes imunocomprometidos, embora em doentes imunocompetentes também existe esse risco, particularmente de doença de pele e tecidos moles.⁽⁴⁰⁾

N. asteroides e *N. farcinica* são as mais comuns. Além desses também são conhecidos *N. abscessus*, *N. nova complex*, *N. brevicatena/N. paucivorans*, *N. transvalensis complex*, e *N. cyriacigeorgica*.⁽⁴⁰⁾ Devido ao uso em excesso da profilaxia com cotrimoxazole começaram a surgir novas espécies resistentes de *Nocardia*, sendo mais bem diferenciadas por avanços na metodologia molecular. Esta profilaxia, também dirigida a prevenção de pneumocistose, é recomendada a pacientes com alta dose de corticoesteróides.⁽⁴¹⁾

A nocardiose pulmonar é pouco frequente, mas pode surgir em doentes com regimes de quimioterapia mais intensos, ou sob corticoterapia, com a qual a função das células T se encontra suprimida. No entanto, mesmo em doentes com algum grau de imunossupressão, a *Nocardia* pode apenas ser colonizante.⁽⁴¹⁾ Nos doentes com bronquiectasias também pode surgir infeção, especialmente em mulheres ou associada a fatores de risco como doença pulmonar crónica, doença hepática crónica e diabetes.⁽⁴⁰⁾

A infeção extra-pulmonar é rara e consiste maioritariamente em pele e tecidos moles, e abscessos cerebrais. Na pele ocorrem lesões ulcerativas e abscessos subcutâneos.⁽⁴¹⁾ Doentes que se apresentem com esta infeção devem fazer ressonância magnética cerebral, visto que o atingimento cerebral é comum, e pode não originar sintomas em fase inicial.

Fungos

Os fungos leveduriformes, como *Candida spp*, *Malassezia furfur*, e *Trichosporon spp* são alguns dos mais envolvidos nas infeções oportunistas. Na última década, leveduras raras, como *Geotrichum candidum*, *Hansenula anomala* e *Rhodotorula spp*, bem como fungos filamentosos multirresistentes emergiram como causa de fungemia em doentes neutropénicos.⁽⁶⁾

A infeção oportunista mais comum é a candidíase hematogénea causada por *Candida albicans*, *C. tropicalis* ou *C. krusei*. Esta pode ser disseminada e tornar-se uma condição crónica, sendo indolente em doentes não-neutropénicos, podendo causar abscessos renais, pulmonares, hepáticos e esplénicos.⁽⁶⁾ *Malassezia furfur* pode causar fungemia, tendo normalmente como porta de entrada um cateter.⁽⁶⁾ A tricosporonose tem uma apresentação similar à candidíase, mas tem mais frequentemente envolvimento renal.⁽⁶⁾

Em doentes imunocomprometidos, o envolvimento do SNC por *Candida*, *Aspergillus* ou *Mucorales* pode desenvolver-se por disseminação hematogénea ou por extensão direta a partir dos seios perinasais. A sinusite fúngica invasiva pode causar vertigens, hemiparesia, paralisia de nervos cranianos e enfartes hemorrágicos por invasão vascular, e cerebrite, por vezes complicando com meningite bacteriana secundária à destruição tecidual e à disrupção da barreira.

Também é frequente a apresentação de micoses invasivas sob a forma de pneumonia.⁽⁶⁾ Particularmente nas espécies de *Aspergillus*, a inalação de esporos e a sua sedimentação e desenvolvimento nos bronquíolos e alvéolos pode originar quadros de aspergilose pulmonar, com febre, dor pleurítica e tosse seca. Durante um longo período de neutropenia este tipo de infeções pode ser fatal.^(6, 14, 42) Outros fungos filamentosos como as espécies de *Fusarium* e de *Scedosporium* (*Lomentospora*) podem simular e causar manifestações pulmonares indistinguíveis da aspergilose.^(6, 14)

Em algumas regiões do globo, são ainda importantes infeções oportunistas do pulmão, a coccidioidomicose, a histoplasmose e a blastomicose, mais prevalentes na América e África, e a talaromicose (peniciliose) no sudeste asiático. Pneumonia por *Candida* é pouco frequente.^(11, 43)

As infecções fúngicas em doentes profundamente imunocomprometidos podem ter atingimento multissistémico, predominando os focos ocular, pulmonar, osteoarticular, endocardite, meningoencefalite ou abscessos cerebrais. Dos fungos filamentosos mais problemáticos têm-se destacado a *Lomentospora prolificans*, descrita pela primeira vez em 1984, que é potencialmente resistente a todo o arsenal antifúngico disponível, sendo mais frequente em casos de leucemia ou linfoma, mas também no cancro de mama. ⁽⁴⁴⁾

Vírus da hepatite B e C

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, existem mais de dois mil milhões de pessoas infetadas com vírus da hepatite B (VHB). ^(45, 46) Tratamentos como quimioterapia aumentam o risco de reativação deste vírus, sendo que 30 a 80% dos doentes podem reativar a infeção, dependendo do regime e do estado serológico. ^(2, 47) A reativação de hepatite B consiste no aumento da carga viral com aumento da alanino-transferase, DNA de VHB detetado em alta concentração, e sinais de inflamação hepatocelular. ⁽⁴⁵⁾ O vírus permanece nos hepatócitos e tratamentos como anti-CD20 podem reativa-lo. ⁽⁴⁷⁾

A infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) ocorre em 1.5% a 32.0% dos doentes com cancro, sendo associadas maioritariamente a linfoma e hepatocarcinoma. ^(48, 49) Esta infeção por si leva a hepatite crónica, que pode aumentar o risco de hepatocarcinoma, estando também descrito risco aumentado de cancro do esófago, próstata e tiróide. ⁽⁴⁹⁾ A terapêutica citotóxica pode acelerar a progressão da fibrose para cirrose. ^(2, 49, 50)

Após tratamentos quimioterápicos é comum ocorrer exacerbação da doença crónica ou reativação destas infeções, ocorrendo normalmente com fármacos anti-metabólicos como gemcitabina, citarabina e metotrexato; inibidores mitóticos como a vinorelbina; agentes alquilantes como cisplatina, melfalano, carmustina, e rituximab; inibidores da topoisomerase como etoposido; e corticosteroides. ^(49, 51) O rastreio de VHB é recomendado para todos os doentes antes de iniciarem quimioterapia, devido ao risco de hepatite fulminante em caso de reativação. ⁽⁴⁵⁾ O rastreio de VHC deve ser realizado em todos os doentes com cancro. ⁽⁴⁸⁾

Conclusão:

A prevalência das infeções oportunistas está a aumentar em doentes com tumores sólidos. A neutropenia consiste no maior fator de risco, seguida pela terapêutica com corticóides. As infeções mais incidentes são as do pulmão e a bacteremia, salientando-se também a enterocolite neutropénica e as infeções cirúrgicas.

As etiologias são variadas e dependem muito da especificidade e do tipo de factor de risco mais relevante. As infeções piogénicas predominam em doentes neutropénicos e submetidos a cirurgia agressiva; as infeções fúngicas e micobacterianas complicam frequentemente os doentes com neutropenia profunda prolongada e com disfunção da imunidade celular.

A nível hospitalar, devem-se rever e seleccionar os doentes a quem se recomenda profilaxia antibiótica, devendo estes ser alvos de monitorização apertada devido ao

risco de infecção. O reconhecimento dos principais agentes oportunistas de acordo com as características específicas do doente e da sua condição é de extrema importância para mais adequada investigação microbiológica e instituição de terapêutica mais eficaz.

Referências:

1. Chizuka A, Suda M, Shibata T, Kusumi E, Hori A, Hamaki T, et al. Difference between hematological malignancy and solid tumor research articles published in four major medical journals. *Leukemia*. 2006;20(10):1655-7.
2. Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):69-83.
3. Smiley S, Almyroudis N, H.Segal B. Epidemiology and Management of Opportunistic Infections in Immunocompromised Patients With Cancer. *Abstr Hematol Oncol* 2005;8(3):20-30.
4. Vincenzi B, Fioroni I, Pantano F, Angeletti S, Dicuonzo G, Zoccoli A, et al. Procalcitonin as diagnostic marker of infection in solid tumors patients with fever. *Sci Rep*. 2016;6:28090.
5. Rolston KV, Kontoyiannis DP, Yadegarynia D, Raad, II. Nonfermentative gram-negative bacilli in cancer patients: increasing frequency of infection and antimicrobial susceptibility of clinical isolates to fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;51(3):215-8.
6. Klastersky J, Aoun M. Opportunistic infections in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2004;15 Suppl 4:iv329-35.
7. The society of Healthcare Epidemiology of America. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. *Chicago Journals*. 2014.
8. Rolston KVI, Nesher L. Post-Obstructive Pneumonia in Patients with Cancer: A Review. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):29-38.
9. Rolston KV. Postobstructive Pneumonia in Cancer Patients. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):707-8.
10. Rolston KVI, Bodey GP. Diagnosis and management of perianal and perirectal infection in the granulocytopenic patient. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1993:164-71.
11. Rolston KV, Bodey GP, Safdar A. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):228-33.
12. . !!! INVALID CITATION !!! (2, 29).
13. Avritscher EB, Cooksley CD, Rolston KV, Swint JM, Delclos GL, Franzini L, et al. Serious postoperative infections following resection of common solid tumors: outcomes, costs, and impact of hospital surgical volume. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):527-35.
14. Rolston KVI. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Current Opinion in Oncology*. 2001;13:218-23.
15. Weycker D, Chandler D, Barron R, Xu H, Wu H, Edelsberg J, et al. Risk of infection among patients with non-metastatic solid tumors or non-Hodgkin's lymphoma receiving myelosuppressive chemotherapy and antimicrobial prophylaxis in US clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(1):33-42.
16. Gudiol C, Aguado JM, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence*. 2016;7(3):298-308.
17. Torres HA, Kontoyiannis DP, Bodey GP, Adachi JA, Luna MA, Tarrand JJ, et al. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in patients with cancer: a two decade experience in a tertiary care cancer center. *Eur J Cancer*. 2005;41(15):2268-79.
18. Emoto M, Kawarabayashi T, Hachisuga T, Eguchi F, Shirakawa K, Department of Obstetrics and Gynecology, et al. Clostridium difficile Colitis Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy in Ovarian Cancer Patients. *GYNECOLOGIC ONCOLOGY*. 1995;61:369-72.

19. Rolston KV, Nesher L, Tarrand JT. Current Microbiology of Surgical Site Infections in Patients with Cancer: A Retrospective Review. *Infect Dis Ther.* 2014;3(2):245-56.
20. SH S. Infections associated with solid malignancies. *Cancer Treat Res.* 2014;161:371-411.
21. Horan TC GR, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:606-8.
22. Domini. L, Imperatori. A, Rotolo. N, Rovera. F. Risk Factors for Surgical Infections. *Surgical Infections.* 2006;7(2).
23. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C. Prevention and treatment of Cancer-Related Infections. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2016;14(7).
24. Rolston KV, Mihi C, Tarrand JJ. Current microbiology of percutaneous endoscopic gastrostomy tube (PEG tube) insertion site infections in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2011;19(8):1267-71.
25. Weichman KE, Levine SM, Wilson SC, Choi M, Karp NS. Antibiotic selection for the treatment of infectious complications of implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2013;71(2):140-3.
26. Barr SP, Topps AR, Barnes NL, Henderson J, Hignett S, Teasdale RL, et al. Infection prevention in breast implant surgery - A review of the surgical evidence, guidelines and a checklist. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):591-603.
27. Epstein M, Silverstein M, Lin K, Kim B, Khan S, De Leon C, et al. Acute and Chronic Complications in Breast Cancer Patients Treated with Intraoperative Radiation Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3304-9.
28. Sun Z, Li G, Ai X, Luo B, Wen Y, Zhao Z, et al. Hepatic and biliary damage after transarterial chemoembolization for malignant hepatic tumors: incidence, diagnosis, treatment, outcome and mechanism. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(2):164-74.
29. J. M. Farber, P. I. Peterkin. *Listeria monocytogenes*, a Food-Borne Pathogen. *American Society for Microbiology.* 1991;55(3):476-511.
30. Marrie TJ. Pneumonia and carcinoma of the lung. *J Infect.* 1994(29):45-52.
31. Meyers JD. Infection in bone marrow recipients. *Am J Med.* 1986(1):27-38.
32. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(2):200-10.
33. Vashi PG, Virginkar N, Popiel B, Edwin P, Gupta D. Incidence of and factors associated with catheter-related bloodstream infection in patients with advanced solid tumors on home parenteral nutrition managed using a standardized catheter care protocol. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):372.
34. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:1357-70.
35. Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(3):143-9.
36. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect.* 2014;69(5):417-23.
37. Seo GH, Kim MJ, Seo S, Hwang B, Lee E, Yun Y, et al. Cancer-specific incidence rates of tuberculosis: A 5-year nationwide population-based study in a country with an intermediate tuberculosis burden. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(38):e4919.
38. Iseman MD. Mycobacterial infections in the era of modern biologic agents. *Am J Med Sci.* 2011;341(4):278-80.

39. Rich FJ, Kuhn S, Hyde EJ, Harper JL, Ronchese F, Kirman JR. Induction of T cell responses and recruitment of an inflammatory dendritic cell subset following tumor immunotherapy with Mycobacterium smegmatis. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(12):2333-42.
40. Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, Miceli MH. Manifestations and outcomes of nocardia infections: Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12436.
41. Minero MV, Marin M, Cercenado E, Rabadan PM, Bouza E, Munoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):250-61.
42. Attal M SD, Rubie H et al. . Prevention of Gram-positive infections after bone marrow transplantation by systemic vancomycin: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991(9):865-70.
43. D. P. Kontoyiannis, B. T. Reddy, H. A. Torres, M. Luna, R. E. Lewis. Pulmonary Candidiasis in Patients

with Cancer: An Autopsy Study. *Clinical Infectious diseases*. 2002;34:400-3.

44. Pedro Idigoras, Emilio Perez-Trallero, Juliain Marin Gonzalez. Disseminated Infection and Colonization by *Scedosporium prolificans*: A Review of 18 Cases, 1990–1999. *Infectious Diseases Society of America*. 2001(32):158–65
45. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):167-77.
46. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):30-40.
47. Kotake T, Satake H, Okita Y, Hatachi Y, Hamada M, Omiya M, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors with resolved HBV infection. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018.
48. Torres HA, Mahale P, Blechacz B, Miller E, Kaseb A, Herlong HF, et al. Effect of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cancer: Addressing a Neglected Population. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(1).
49. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol*. 2012;57(6):1177-85.
50. Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Ades L, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004;103(5):1618-24.
51. Lorient Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Llorca F, Boige V, Deutsch E, et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(5):268-78.

Figura 1- Fluxograma Métodos

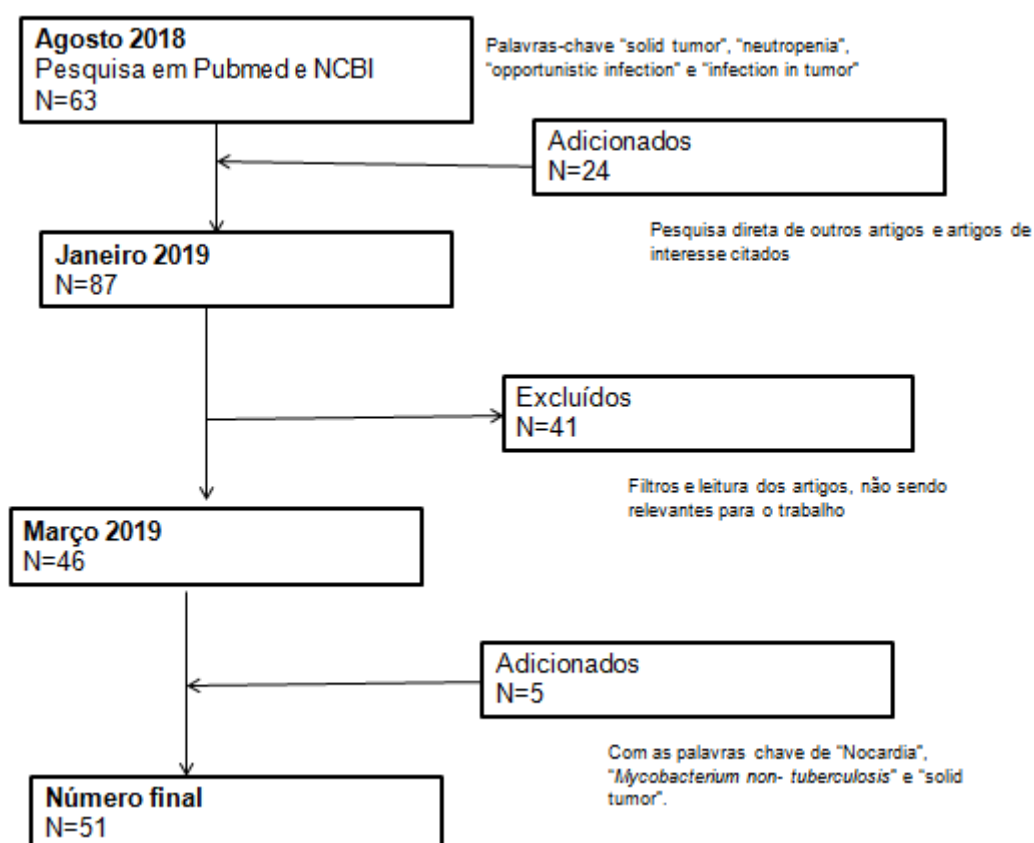


Tabela 1 – Mecanismos fisiopatológicos e principais fatores de risco para infecção oportunista

Mecanismo	Infecção	Microrganismo	Neoplasia/Condição
Neutropenia	Neutropenia febril; Enterocolite neutropénica; Pneumonia fúngica	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Clostridium septicum</i> ; <i>Aspergillus spp</i> , <i>Mucorales</i> , <i>Fusarium spp</i> , <i>Scedosporium spp</i>	Leucemia e linfoma; agentes citotóxicos; Perda de barreira e mucosite (mucosa intestinal)
Imunossupressão	Bacteremia, pneumonia, infecção perianal, enterocolite neutropénica e infecção urinária; colite pseudo-membranosa	<i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Clostridium difficile</i> ; <i>Nocardia spp</i> , micobactérias atípicas, <i>Pneumocystis jiroveci</i> ,	Corticosteróide em alta dose; agentes citotóxicos
Disrupção de barreiras anatómicas; Obstrução visceral	Bacteremia; Pneumonia; Colangite; Infecção urinária; Peritonite secundária	<i>Corynebacterium jeikeium</i> ; <i>Rothia dentocariosa</i> , <i>R. mucilaginosa</i> , <i>Capnocytophaga spp</i> , <i>Leptotrichia buccalis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> ; <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , enterobactérias e Gram-negativo anaeróbios	Carcinoma brônquico; Tumores que causam obstrução do trato biliar; Obstrução uretral ou intestinal
Cirurgia	Infecção de local cirúrgico; Bacteremia; Colangite; pielonefrite obstrutiva	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus spp</i> , <i>Streptococcus</i> do grupo B; <i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Morganella morganii</i>	Gastrostomia endoscópica percutânea; Radioterapia intra-operatória, linfedema crónico; cateterização da artéria hepática por embolização; neoplasia da cabeça do pâncreas ou carcinoma hepatocelular

Tabela 2 – Principais infecções oportunistas por aparelhos e sistemas

Sistema	Infeção	Microrganismo	Neoplasia/Condição
Sistema nervoso central	Meningite, meningoencefalite, abscessos cerebrais; Criptococcose, toxoplasmose, nocardiose, aspergilose	Estafilococos coagulase-negativo, <i>S. aureus</i> , <i>Cutibacterium acnes</i> ; <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Nocardia asteroides</i>	Neurocirurgia; neoplasia cerebral; tumor da cabeça e pescoço; derivação ventricular; Corticosteróide em alta dose; radioterapia
Pulmão	Pneumonia de aspiração; pneumonia pós-obstrutiva; abscesso pulmonar	<i>S. aureus</i> , estafilococos coagulase-negativo, estreptococos; <i>P. aeruginosa</i> , bactérias aneróbias estritas; <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Nocardia</i> spp, <i>Rhodococcus equi</i> ; vírus citomegálico, vírus herpes simplex, adenovirus	Tumores do sistema nervoso central, do pescoço e pavimento da boca; neoplasia do pulmão
Genito-urinário	Infeção do trato urinário complicada e urossépsis	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Enterococcus</i> spp, <i>Candida</i> spp	Neoplasia retroperitoneal, pélvica ou do sistema nervoso central
Bacteremia	Bacteremia, infecção associada a cateter	Estreptococos do grupo <i>viridans</i> , estafilococos coagulase-negativo; <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> , e <i>Salmonella</i> não-Typhi;	Neoplasia da mama, genital, colorretal, pulmão e hepatobiliar; Cateter venoso central

Tabela 3 – Microrganismos oportunistas de interesse particular

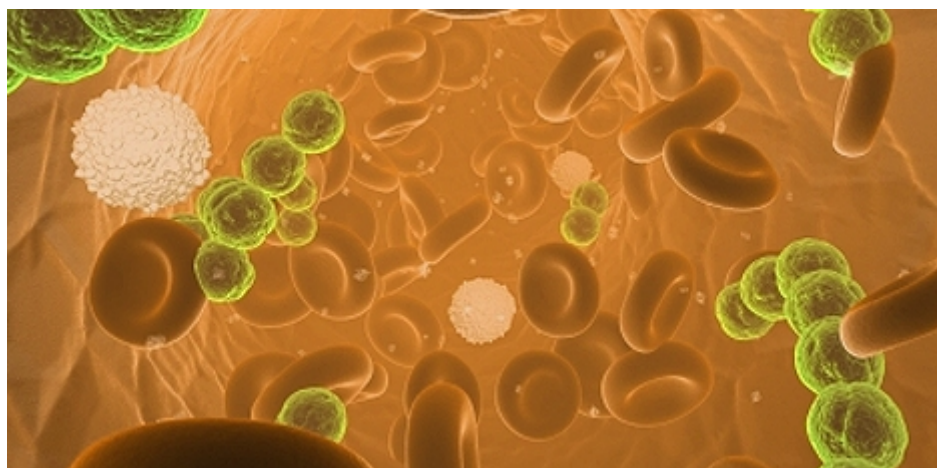
Infeção	Microrganismo	Mecanismo	Neoplasia/Condição
Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium bovis</i>	Desnutrição, caquexia, quimioterapia e tratamentos imunossupressores; instilação vesical com BCG (bacilo de Calmette-Guérin)	Cancro de cabeça e pescoço, pancreático, gástrico, carcinoma hepatocelular e mama; cancro da bexiga
Micobacterioses atípicas	<i>Mycobacterium avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. simiae</i>	Doença respiratória crónica, disfunção celular T, quimioterapia e tratamentos imunossupressores	Melanoma, cancro do pulmão e do cólon
Nocardiose	<i>Nocardia asteroides</i> ; <i>N. abscessus</i> , complexo <i>N. nova</i> , <i>N. brevicatena</i> / <i>N. paucivorans</i> , complexo <i>N. transvalensis</i> , <i>N. cyriacigeorgica</i>	Infeção pulmonar por inalação; infeção cutânea por inoculação; terapia com corticosteroides	Cancro do sistema nervoso central, cabeça e pescoço, pulmão, mama
Fungos	<i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>Mucorales</i> , <i>Scedosporium spp</i> , <i>Fusarium spp</i>	Neutropenia prolongada; disrupção de barreiras; mucosite; disfunção celular T	Infeção invasiva em qualquer neoplasia
Hepatite B e C	Vírus da hepatite B e vírus da hepatite C	Reativação por imunossupressão; agudização sob antraciclinas, antimetabolitos, rituximab, etoposido e corticosteróides	Hepatocarcinoma; agudização e reativação em qualquer neoplasia

Anexos

Normas da Revista:

**Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas e
Microbiologia Clínica**

Agradecimentos



Normas de Publicação

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.

Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.

Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.

Os artigos, escritos em português (seguindo as regras do novo acordo ortográfico) ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio electrónico da RPDI (spdimc@gmail.com), sempre acompanhados da checklist devidamente preenchida e dos documentos anexos exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados em formato digital, por correio ou Fax.

O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o

Órgãos Directivos

Comissão de Honra

Regulamento

Normas de Publicação

autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

MODIFICAÇÕES E REVISÕES

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.

No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores, que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

ARTIGOS ORIGINAIS

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

PÁGINA DO TÍTULO

1. Título: Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores: A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios: Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência: Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

RESUMO

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras. Devem ser organizados segundo os

seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

TEXTO

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

BIBLIOGRAFIA

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

LEGENDAS

Devem ser escritas a dois espaços e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

FIGURAS E FOTOGRAFIAS

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respectiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

QUADROS E GRÁFICOS

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

© 2014 SPDIMC

Todos os direitos reservados

Website realizado com o Apoio:



Design & Development by **webweb!**

Technical Support by **GTeixeira.net**

Powered by **WordPress**

Agradecimentos

Ao Dr André Filipe dos Santos Silva, por me ter orientado neste projeto, por todo o apoio, paciência e disponibilidade que demonstrou.

Aos meus amigos, por me terem acompanhado nesta jornada que é a faculdade.

À minha família, por ter feito de mim a pessoa que sou hoje.

À Tuna Feminina de Medicina do Porto, por me ter ensinado a importância do associativismo e do trabalho em equipa e por ter feito de mim uma pessoa melhor.

À minha mãe e à minha irmã, Glória e Leonor, pelo apoio que me deram ao longo deste ano tão complexo.

A todos, Muito Obrigada.